

Fiche C.5 - Stratégie et modalités d'utilisation des antiviraux

Cette fiche nécessite des travaux permanents. Elle sera actualisée au fur et à mesure de leurs évolutions

1. Les médicaments antiviraux

Les médicaments antiviraux sont utilisés pour la prévention et le traitement précoce de la grippe. Administrés le plus tôt possible après le contact avec un sujet grippé ou une source d'infection (prophylaxie post-exposition) ou l'apparition des premiers symptômes de la grippe (traitement curatif), ils peuvent prévenir la maladie dans le premier cas ou atténuer ses symptômes, réduire sa durée et potentiellement les risques de complication dans le second cas. Les antiviraux agissent en réduisant la capacité du virus à se multiplier.

A l'heure actuelle, il existe deux familles d'antiviraux spécifiques pour la prévention et le traitement de la grippe :

1.1. Les inhibiteurs de la protéine virale M2

- Amantadine (AMM et seule molécule commercialisée en France sous le nom de Mantadix®)
- Rimantadine (AMM mais non commercialisé en France)

*Indications de l'amantadine*¹

Utilisation préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal supposé ou prouvé à virus influenza A.

Administration

En traitement de la grippe épidémique, l'emploi de l'amantadine doit être envisagé dans les 24 à 48 heures d'apparition des premiers symptômes lorsqu'il existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité.

L'amantadine (comme la rimantadine) donne rapidement lieu à l'apparition de résistances, notamment lors de l'utilisation en curatif. De plus, une proportion importante des virus grippaux humains, ainsi que la majorité des virus A/H5N1 ayant circulé en 2004 et 2005 au Vietnam et en Thaïlande, sont apparus résistants à ces molécules. Aussi, malgré l'évolution génétique des virus H5N1, qui a conduit depuis à ce que la majorité des souches isolées soit sensible à ces antiviraux, il est considéré que ces antiviraux n'auraient que peu de chances d'être efficaces vis-à-vis d'un virus pandémique qui en dériverait, et ils restent à ce jour écartés des options thérapeutiques.

1.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

Oseltamivir : Tamiflu® 75 mg gélule

ou Oseltamivir PG 30 mg comprimés sécables produits par la Pharmacie centrale des armées (PCA)

Zanamivir : Relenza® 5mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Rappel du mode d'action

Ces molécules sont actives sur les virus de grippe A et B et agissent en inhibant la neuraminidase des virus grippaux, une enzyme de surface nécessaire à leur diffusion.

L'oseltamivir, administré *per os*, inhibe la réplication des virus grippaux et leur diffusion au sein de l'organisme, en agissant par voie systémique.

Le zanamivir, administré en inhalation endobuccale, exerce son action inhibitrice de la multiplication des virus grippaux au niveau topique, c'est-à-dire des voies respiratoires. Des études pharmacocinétiques indiquent que seulement 10 à 20% de la dose de zanamivir inhalée sont absorbés par voie générale ; il n'agit donc pas ou peu au niveau systémique.

Résumé des caractéristiques principales (voir tableaux 8 et 9)

Indications :

¹ L'indication principale de cette molécule est le traitement de la maladie de Parkinson.

- Tamiflu® : traitement curatif et en prophylaxie de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 1 an,
- Relenza® : traitement curatif et en prophylaxie de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 5 ans.

Posologie : (voir tableau 8)

Le traitement curatif (et prophylactique post-exposition) doit être débuté le plus vite, si possible dans les 12 heures et au plus tard dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes ou après le contact. Chez l'enfant, le zanamivir doit être débuté dans les 36 heures après l'apparition des premiers symptômes.

Présentations disponibles :

- Tamiflu® : gélule à 75 mg chez les adultes et les enfants de plus de 40kg ;
- Tamiflu® : gélule à 30 et 45 mg à usage pédiatrique pour les enfants de plus de 1 an. La posologie est adaptée au poids corporel de l'enfant ;
- Tamiflu® : poudre pour suspension buvable à 12 mg/ml permettant d'adapter la posologie au poids de l'enfant de plus de 1 an.
- Relenza® : poudre (5 mg/dose) pour inhalation orale à l'aide d'un système d'inhalation (Diskhaler).

Et pour un usage exclusif en période de pandémie grippale :

- Oseltamivir PG 30 mg comprimés sécables réservé prioritairement à un usage pédiatrique permettant d'adapter la posologie au poids de l'enfant de plus de 1 an (soit 30mg ; 45mg et 60mg) **disponible en période de pandémie grippale ;**
- Oseltamivir PG 75 mg comprimés réservé à l'adulte **disponible en période de pandémie grippale.**

Cette formulation est en cours de développement par la Pharmacie centrale des armées.

Effets indésirables (cf la notice ; le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) sur les sites <http://afssaps.sante.fr> ou <http://www.emea.europa.eu>)

- Tamiflu® : troubles gastro-intestinaux (traitement à prendre de préférence au cours du repas), pour les troubles les plus fréquents. Rares réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, manifestations hépatobiliaires dont hépatites fulminantes et/ou insuffisances hépatiques, troubles neuropsychiatriques².
- Relenza® : réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, bronchospasmes, dyspnée, sensation d'oppression ou de constriction au niveau de la gorge.

Les phénomènes de résistance sont inéluctables. Leur délai d'apparition serait probablement plus rapide en cas de mauvaise utilisation de ces produits (prescription inappropriée, mauvaise observance, mésusage...). D'autre part, en cas de mise en évidence d'une efficacité moindre des INA sur la souche pandémique, l'utilisation de doses plus élevées ou d'un traitement prolongé ou l'association oseltamivir /- zanamivir pourrait s'avérer nécessaire pour la prise en charge des malades.

Précaution d'emploi : L'utilisation du Tamiflu® n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère.

2. Stratégies d'utilisation des antiviraux

Ces stratégies peuvent évoluer selon la disponibilité des produits et les données épidémiologiques de pathogénicité de la souche ou d'émergence de résistance aux antiviraux. Les modalités d'utilisation des antiviraux pour les enfants de moins d'un an, seront définies dans une analyse bénéfice/risque notamment en fonction des caractéristiques épidémiologiques du virus.

² Des cas d'événements neuropsychiatriques graves ont été rapportés (essentiellement chez des enfants et adolescents japonais). Il a été cependant difficile d'établir la relation causale avec la prise de Tamiflu® compte-tenu de ce que les complications de la grippe elle-même peuvent également conduire à ce type de réactions.

Le traitement curatif et la prophylaxie post-exposition doivent être mis en œuvre le plus tôt possible dans les 12h et au plus tard dans les 48 heures après le début des signes ou le contact exposant.

2.1. Traitements curatifs³ (d'après l'avis du CSHPH 22 septembre 2006)

Le stock national d'INA doit être utilisé **en priorité en traitement curatif** dans les conditions suivantes:

- Oseltamivir en traitement par voie orale ;
- Zanamivir en traitement par inhalation.

Le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHPF) dans son avis du 16 février 2004, recommande que :

- l'oseltamivir soit utilisé préférentiellement au zanamivir en curatif (sauf données nouvelles concernant la résistance du virus à l'un de ces deux antiviraux).
- le zanamivir, compte tenu de son mode d'administration, soit utilisé par des personnes n'ayant pas de difficultés de compréhension et pour lesquelles on peut garantir une certaine observance au traitement. De plus, l'inhalation peut être difficile chez des personnes présentant des symptômes respiratoires même lorsqu'elles comprennent bien les conditions d'utilisation du produit.

Du fait du signalement de bronchospasmes et de détériorations parfois aiguës de la fonction respiratoire, l'oseltamivir devra être préféré au zanamivir chez les patients asthmatiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

2.2. Traitements en prophylaxie

En l'état actuel des connaissances, l'utilisation d'une prophylaxie est recommandée dans les situations suivantes :

- **En coopération internationale :** pour contenir/éradiquer la pandémie à sa source, en appui aux pays où un début de transmission inter humaine est déclaré ;
- **En prophylaxie post exposition des contacts étroits qui hébergent et soignent des malades infectés par la grippe :** les autres contacts identifiés conformément à la définition des cas seront invités à observer une quarantaine⁴ volontaire et suivis quotidiennement. Un traitement curatif précoce leur sera donné dès l'apparition de signes cliniques.
 - **En situation 4B :** dans l'hypothèse d'une faible transmissibilité du virus⁵, tous les contacts identifiés pourraient bénéficier d'une prophylaxie et d'un suivi quotidien pendant les 7 jours qui suivent le dernier contact potentiellement contaminant avec le cas.
 - **A partir de la situation 5B :** par définition, le virus est adapté à l'homme. Il existe une transmission interhumaine très efficace. Puisque la prophylaxie post exposition précédera l'utilisation large des antiviraux en curatif, un stock pertinent est réservé *a priori* à cet usage.

Lorsque les critères conduisant à cesser l'administration des antiviraux du stock national en prophylaxie post – exposition seront réunis, l'arrêt de l'indication en prophylaxie sera annoncé par le Ministère chargé de la santé. Un des critères retenu sera l'atteinte d'un taux d'incidence significatif du virus grippal dans la communauté.

- **Prophylaxie ante exposition des professionnels de santé⁶ dès la situation 5B :**
En complément de recommandations de strict respect des mesures barrières (dont le port d'un masque FFP2), les professionnels de santé pourront se voir proposer une prophylaxie ante exposition sur décision du Ministère chargé de la santé, en phase 5B, et région par région, dès lors que la circulation significative du nouveau virus en communauté aura été documentée par l'Institut de veille sanitaire et la cellule d'aide à la

³ Pour chaque stratégie, les doses sont indiquées dans le tableau 8.

⁴ Maintien à domicile de ces personnes qui sont ainsi coupées du reste de la communauté.

⁵ La transmissibilité du virus et sa virulence devraient être connues grâce aux données internationales.

⁶ La prophylaxie ante exposition s'applique aux professionnels de santé et aux professionnels amenés à intervenir après régulation par le centre de réception des appels du SAMU/centre 15 (circulaire DDSC/DHOS/DGS n°2006-26 du 13/02/06).

décision. Ils seront invités à user, sauf contre indication documentée, du Relenza®, pour les raisons suivantes :

- son maniement nécessite une bonne compréhension des modalités d'utilisation,
- il possède une activité essentiellement sur le tractus broncho pulmonaire et non systémique,
- son usage en prophylaxie (pendant 28 jours) ne compromet pas pour le bénéficiaire l'utilisation ultérieure qui pourrait être requise cette fois à visée curative de l'Oseltamivir.

3. Modalités de surveillance et de pharmacovigilance

3.1. La pharmacovigilance

En complément de la déclaration obligatoire des effets indésirables graves ou inattendus par les professionnels de santé, s'ajoutera un suivi national assuré par les centres régionaux de pharmacovigilance désignés.

3.2. Suivi de la sensibilité

La sensibilité in vitro du virus aux inhibiteurs de la neuraminidase sera suivie par les deux centres nationaux de référence des virus influenza.

Tableau 8 : Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : indications, mode d'administration et posologies usuelles⁷

	<i>Chez l'adulte</i>			<i>Chez l'enfant</i>	
	Curatif	Prophylaxie post-exposition	Prophylaxie ante exposition	Curatif	Prophylaxie post-exposition
OSELTAMIVIR	Indication AMM <i>Voie orale</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	Indication AMM <i>Voie orale</i> 75 mg/jour pendant 10 jours	Dans des circonstances exceptionnelles (non correspondance entre la souche vaccinale et la souche circulante) <i>Voie orale</i> Voir posologies prophylaxie post-exposition (jusqu'à 6 semaines)	Indication AMM chez l'enfant > 1 an <i>Voie orale</i> 1-12 ans : ≤ 15 kg : 30 mg x 2/j 15-23 kg : 45 mg x 2/j 23-40 kg : 60 mg x 2/j > 40 kg : 75 mg x 2/j pendant 5 jours 13 ans et plus : 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	Indication AMM chez l'enfant > 1 an <i>Voie orale</i> 1-12 ans : ≤ 15 kg : 30 mg x 1/j 15-23 kg : 45 mg x 1/j 23-40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg : 75 mg x 1/j pendant 10 jours 13 ans et plus : 75 mg x 1/jour pendant 10 jours
ZANAMIVIR	Indication AMM <i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	Indication AMM <i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours	Dans des circonstances exceptionnelles (non correspondance entre la souche vaccinale et la souche circulante) <i>Voie inhalée</i> Voir posologies prophylaxie post-exposition (jusqu'à 28 jours)	Indication AMM chez l'enfant > 5 ans <i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	Indication AMM chez l'enfant > 5 ans <i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours

⁷ Les durées de traitement et posologies ont été définies sur l'expérience de la grippe saisonnière et il est possible qu'elles doivent être adaptées face à un virus pandémique.

Tableau 9 : Principales caractéristiques des antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase

NB : Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des deux spécialités ci-dessus mentionnées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. *Se référer à l'information en vigueur relative à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur les sites internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : <http://afssaps.sante.fr> et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.emea.europa.eu>*

	Formes pharmaceutiques	Précautions d'emploi	Principaux effets indésirables rapportés après commercialisation
OSELTAMIVIR	<p>Tamiflu® (oseltamivir), gélule à 75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - boîte de 10 gélules - péremption 5 ans <p>Oseltamivir PG 30 mg, comprimés sécables (péremption en cours d'évaluation) Oseltamivir PG 75mg comprimés (en cours de développement)</p> <p>Disponible uniquement en période de pandémie grippale</p>	<p>Adaptation à la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de modification au-dessus de 30 mL/mn de clairance de la créatinine - doses divisées par 2 entre 10 et 30 mL/mn de clairance de la créatinine - non recommandé au-dessous de 10 mL/mn de clairance de la créatinine et chez les dialysés <p>Grossesse et allaitement : Innocuité non établie</p> <p>Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité</p>	<p>Troubles gastro-intestinaux (traitement à prendre au repas)</p> <p>Réactions cutanées</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Perturbation de la fonction hépatique</p> <p>Troubles neuropsychiatriques</p>
ZANAMIVIR	<p>Relenza® (zanamivir), poudre pour inhalation orale à 5mg/dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - système Diskhaler - péremption 5 ans 	<p>Précautions : En cas de bronchospasme et/ou d'altération des fonctions respiratoires</p> <p>Grossesse et allaitement : Innocuité non établie</p> <p>Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité</p>	<p>Réactions cutanées</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Bronchospasmes, dyspnée, sensation d'oppression ou de constriction au niveau de la gorge</p>